

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa

Recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part II: Bipolar disorder

Janusz Rybakowski^{1,2}, Wiesław Jerzy Cubała³, Piotr Gałęcki⁴,
Joanna Rymaszewska⁵, Jerzy Samochowiec⁶, Agata Szulc⁷,
Dominika Dudek⁸

¹ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

³ Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁴ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

⁵ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁶ Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Katedra i Klinika Psychiatrii

⁷ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wydziału Nauk o Zdrowiu

⁸ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

In the article, the recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding pharmacological treatment of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum period were presented. The issue pertains to every twentieth woman wanting to get pregnant. Before planned pregnancy, it is advisable to obtain a several-month stabilization of psychiatric state, to establish treatment with one mood-stabilizing drug (except for valproate and carbamazepine) or gradual discontinuation of drugs in case of mild course of illness and lack of recurrences in recent two years. In the first trimester of pregnancy, the dose of the mood-stabilizing drug should be reduced (lithium carbonate to 500 mg/day). Depression during pregnancy can be treated with quetiapine or lamotrigine or with antidepressant drug added to a mood-stabilizing drug. Atypical antipsychotics drugs with mood-stabilizing properties can be used in case of (hypo) manic or mixed states. Following the delivery, it is advisable to introduce a mood-stabilizing drug as soon as possible to prevent postpartum psychiatric disturbances. In the treatment of postpartum depression, quetiapine can be used or an antidepressant drug added

to a mood-stabilizer. Considering breastfeeding, it should be remembered that the infant/maternal ratio of serum drug concentration is low for valproate, olanzapine, quetiapine, sertraline and paroxetine, and high for lithium and lamotrigine. In the case of postpartum psychosis, a hospitalization and antipsychotic treatment are needed.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, ciąża, okres okołoporodowy

Key words: bipolar disorder, pregnancy, perinatal period

Wstęp

W ostatnich latach nastąpiła znaczna intensyfikacja badań nad postępowaniem terapeutycznym dotyczącym okresu ciąży i porodu u kobiet z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD). Mimo że nadal istnieje na tym polu wiele kontrowersji i niepewności, obecne wyniki badań i doświadczenia kliniczne zdają się wskazywać, że przy prawidłowym działaniu na wszystkich etapach okresu rozrodczego jest duże prawdopodobieństwo, że kobieta z ChAD może bezpiecznie przeżyć okres ciąży, urodzić zdrowe dziecko oraz prawidłowo funkcjonować w okresie poporodowym.

Dane epidemiologiczne wskazują na znaczne rozpowszechnienie choroby afektywnej dwubiegunowej. Według amerykańskiego badania *National Comorbidity Survey Replication* ryzyko zachorowania w ciągu życia na ChAD typu I, typu II oraz spektrum ChAD wynosi odpowiednio 1,0, 1,4 i 2,4% [1]. Ponieważ choroba ta występuje z równą częstością u obu płci, rozpoczyna się zwykle we wczesnej dorosłości i przebiega w okresie reprodukcyjnym, można przyjąć, że problem ten dotyczy co 20. kobiety, która chciałaby zająć się ciążą. Ostatnio Merrill i wsp. [2] dokonali oceny stanu psychicznego kobiet, które przyszły na pierwszą wizytę w okresie ciąży. Wykorzystali w tym celu *Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju (Mood Disorder Questionnaire – MDQ)* oraz *Edynburską Skalę Depresji Poporodowej (Edinburgh Postnatal Depression Scale – EPDS)*. Okazało się, że u 5,1% kobiet stwierdzono dodatnie wyniki w skali MDQ, a 2/3 kobiet z tej grupy uzyskało dodatnie wyniki w skali EPDS. Może to świadczyć o tym, że prawdopodobieństwo obecności zaburzeń dwubiegunowych dotyczy co 20. kobiety w ciąży, a u 1/3 z nich nie rozpoznaje się tych zaburzeń, jeżeli stosuje się tylko skrining nastawiony na depresję.

Szereg badań wskazuje, że sama choroba afektywna dwubiegunowa może stanowić źródło problemów związanych z ciążą. Ostatnia metaanaliza, którą przeprowadzili Rusner i wsp. [3], ujawniła, że u kobiet z ChAD występuje zwiększone ryzyko nadciśnienia ciążowego i krwawienia przedporodowego, częściej mamy do czynienia z porodem przedwczesnym, indukcją porodu i jego rozwiązaniem za pomocą cięcia cesarskiego. Kobiety z ChAD częściej też rodzą noworodki z niższą masą urodzeniową. Warto podkreślić, że powyższe obserwacje dotyczą zarówno kobiet przyjmujących leczenie normotymiczne, jak i nieleczonych, a obecność ChAD nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia malformacji [4].

Ciąża natomiast może wpływać na przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. Dawny pogląd, że ciąża może być czynnikiem protekcyjnym przebiegu ChAD, nie jest już aktualny. Viguera i wsp. [5] porównywali nawroty choroby po odstawieniu litu u kobiet z ChAD będących w ciąży i u pozostałych i stwierdzili podobną ich

częstość w obu grupach. W kolejnym badaniu Viguera i wsp. [6] zaobserwowali wysokie ryzyko wystąpienia aktywnego epizodu afektywnego w okresie ciąży po zaprzestaniu leczenia normotymicznego. Kobiety znajdujące się w eutymii w momencie zapłodnienia, które przerwały leczenie normotymiczne, były narażone na dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia nawrotu i pięciokrotnie dłuższy czas trwania epizodu w porównaniu z kobietami, które utrzymały leczenie normotymiczne w okresie ciąży [6]. Ostatnio Salim i wsp. [7] dokonali systematycznego przeglądu 11 prac, w których oceniano częstość nawrotów ChAD w ciąży. Odsetek kobiet, u których występowały nawroty, wykazywał w tych badaniach znaczną rozpiętość: od 4 do 73%, z medianą 24%. Stwierdzono, że najczęściej występowały epizody depresyjne, rzadziej mieszane, a znacznie rzadziej hipomaniakalne lub maniakalne. W pracach, które informowały o stosowaniu leczenia, wykazano mniejszy odsetek nawrotów u kobiet kontynuujących zażywanie leków normotymicznych. U kobiet, które leki odstawiły, nawroty były częstsze przy ich nagłym odstawieniu. Liczba poprzednich epizodów choroby również miała znaczenie – ryzyko nawrotu było większe, jeżeli liczba takich epizodów wynosiła cztery lub więcej. Bergink i wsp. [8] stwierdzili, że nawroty były częstsze u kobiet, u których uprzednie epizody nie miały związku z okresem poporodowym. Na podstawie 8 prac opublikowanych w latach 2000–2016 Larsen i Saric [9] dokonali metaanalizy oceny ryzyka nawrotów ChAD związanych z odstawieniem leczenia normotymicznego. W większości prac wskazano na istotnie mniejszą liczbę nawrotów u osób kontynuujących leczenie normotymiczne. Wyniki tych prac sugerują również, że istnieje grupa kobiet, u których mimo niestosowania leczenia normotymicznego utrzymuje się stabilny stan psychiczny w okresie ciąży.

U kobiet z ChAD występuje wysokie ryzyko depresji poporodowej oraz innych zaburzeń afektywnych w okresie poporodowym. Badania przeprowadzone w ramach ogólnopolskiego programu DEP-BI obejmującego 643 kobiety wykazały, że ryzyko wystąpienia depresji poporodowej jest 2,48 razy większe w ChAD niż w depresji okresowej [10]. Jaeschke i wsp. [11] w badaniu przeprowadzonym wśród 434 kobiet depresję poporodową stwierdzili u 15,2% z nich (uzyskały one ≥ 13 punktów w skali EPDS). Kobiety z depresją poporodową istotnie częściej miały dodatni wynik „dwubiegunowości” w badaniu kwestionariuszem MDQ (38%) w porównaniu z kobietami, u których nie stwierdzono depresji (21%).

Wesseloo i wsp. [12] w artykule przeglądowym obejmującym 5700 porodów u 4023 pacjentek z ChAD wykazali, że ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych poporodowych wynosiło 35%. Było ono istotnie większe u pacjentek niekontynuujących leczenia normotymicznego w ciąży (66%) niż u kobiet stosujących takie leczenie (23%). Ostatnio Di Florio i wsp. [13] na podstawie przebiegu klinicznego choroby u 887 kobiet z ChAD posiadających dzieci próbowali ustalić ryzyko zaburzeń poporodowych w zależności od ich występowania w poprzednim okresie. U kobiet bez dotychczasowego wywiadu zaburzeń poporodowych autorzy określili prawdopodobieństwo wystąpienia takiego epizodu na około 30%. Natomiast u kobiet, które miały uprzednio epizod poporodowy, ryzyko jego wystąpienia podczas kolejnej ciąży wynosiło ponad 50%.

Leki normotymiczne I i II generacji w okresie ciąży i porodu

Podstawowymi lekami w leczeniu ChAD są leki normotymiczne. Ze względu na chronologię ich wprowadzenia do lecznictwa psychiatrycznego dzielimy je na leki I i II generacji. Do pierwszej generacji zaliczamy lit, walproinian i karbamazepinę, do drugiej generacji zaś – atypowe leki neuroleptyczne (klozapinę, olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol i risperidon) oraz lamotryginę [14, 15]. Zgromadzono szereg danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych leków w okresie ciąży i po porodzie, jak również ich skuteczności w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych w ciąży i występowaniu zaburzeń w okresie poporodowym.

Lit

Pierwsze doświadczenia ze stosowaniem litu w ciąży opisano 45 lat temu, a dotyczyły one 118 kobiet tworzących tzw. *Register of Lithium Babies* [16]. Od tego czasu najwięcej doświadczeń zgromadzono właśnie w odniesieniu do tego leku normotymicznego. Głównym problemem związanym ze stosowaniem litu w pierwszym trymestrze ciąży było, jak uważano, zwiększone ryzyko występowania u dzieci wad rozwojowych układu krążenia (w tym anomalii Ebsteina). W ostatniej analizie tego zagadnienia, jaką przeprowadzili Paterno i wsp. [17] na materiale 1,3 mln ciąży, w tym 663 kobiet, które stosowały lit w pierwszym trymestrze ciąży, wady układu krążenia stwierdzono u 2,41% dzieci kobiet stosujących lit, w porównaniu z 1,15% u pozostałych. Ryzyko wystąpienia tych wad wynosiło 1,11 przy dawkach węglanu litu 600 mg/dobę i mniej, 1,60 przy dawkach 600–900 mg/dobę i 3,22 przy dawkach ponad 900 mg/dobę.

Ostatnio Munk-Olsen i wsp. [18] porównywali 727 ciąży związanych ze stosowaniem litu z pozostałymi w liczbie 21 397 – dane uzyskano z 6 kohort pacjentek z Danii, Holandii, Kanady, Szwecji, USA i Wielkiej Brytanii. Podawanie litu nie wiązało się z żadnymi powikłaniami ciąży i porodu. Stosowanie litu w pierwszym trymestrze ciąży powodowało 1,71 razy większe prawdopodobieństwo wystąpienia wad rozwojowych, natomiast ryzyko takie nie dotyczyło wad układu krążenia. W najnowszej analizie dotyczącej stosowania litu w ciąży potwierdzono, że takie postępowanie zapobiega nawrotom choroby w okresie ciąży i nie wiąże się z powikłaniami położniczymi w tym okresie [19]. Natomiast w pracy Munk-Olsen i wsp. [18] wykazano, że w grupie kobiet otrzymujących lit istniało 1,62 razy większe prawdopodobieństwo ponownego przyjęcia do szpitala w ciągu miesiąca po porodzie. Z kolei badania prospektywne obejmujące niemal 100 dzieci wskazują, że stosowanie litu w ciąży nie wiąże się z zaburzeniami neurorozwojowymi w okresie dzieciństwa [20–22].

Stosowanie litu w ciąży jest skuteczną strategią zapobiegania zaburzeniom afektywnym poporodowym. U kobiet, u których w przeszłości wystąpiły takie zaburzenia, a nie otrzymywały one litu podczas ciąży, zaleca się włączenie litu bezpośrednio po porodzie, uwzględniając konsultację obejmującą żywienie noworodka, gdyż karmienie piersią jest w tym wypadku przeciwwskazaniem dla podawania litu. Możliwe jest również bezpieczne wprowadzenie litu do leczenia w końcowym okresie ciąży, mające na celu zapobieganie nawrotom zaburzeń w okresie poporodowym. Postępowanie to

wymaga uważnego, częstego monitorowania stężeń litu w celu ochrony płodu przed stężeniem toksycznym [23].

Leki przeciwpadaczkowe – walproinian, karbamazepina,
okskarbazepina, lamotrygina

Ostatnie lata przyniosły dowody na niekorzystne działanie walproinianów u kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz na niebezpieczeństwo ich stosowania w okresie ciąży. Spośród leków normotymicznych walproinian w największym stopniu przyczyniają się do powstania zespołu policystycznych jajników [24], mają najbardziej teratogenne działanie w okresie ciąży [25] oraz, przy stosowaniu w ciąży, powodują największe zaburzenia neurorozwojowe u dzieci w pierwszym okresie życia [26]. Ryzyko ich działania teratogennego jest bardzo wysokie – szacuje się je na 10%. Z tego względu przy podawaniu walproinianów kobietom w wieku reprodukcyjnym należy stosować skuteczną antykoncepcję, a przed ich włączeniem wykonać test ciążowy. Od 2018 roku obowiązują zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA) mające na celu unikanie ekspozycji na walproinian w czasie ciąży. Zalecenia te formalizują nadzór lekarza nad procesem leczenia walproinianami kobiet w okresie rozrodczym. W wielu krajach, w tym również i w Polsce ukazały się zalecenia dotyczące unikania stosowania walproinianów w ciąży. Pierwszym krajem, który całkowicie tego zakazał, była Francja [27]. Można tutaj dodać, że niemal pół wieku temu to badacze francuscy jako pierwsi wykazali normotymiczne (fr. *thymoregulatrice*) działanie walproinianów [28].

Karbamazepina jest lekiem normotymicznym mającym własność indukcji enzymatycznej powodującej obniżenie poziomu jednocześnie przyjmowanych leków. Dotyczy to również środków antykoncepcyjnych stosowanych w postaci doustnej lub implantów, co może powodować osłabienie skuteczności ich działania [29]. Karbamazepina ma też działanie teratogenne, a jej podawanie w ciąży powoduje zwiększenie 1,37 razy ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu. Takiego wpływu nie wywiera za to analog karbamazepiny – okskarbazepina [30]. W ostatniej analizie wykazano natomiast, że zażywanie okskarbazepiny w okresie ciąży może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia autyzmu w wieku dziecięcym [26].

Lamotrygina, lek normotymiczny nowej generacji, jest coraz częściej stosowana w profilaktyce ChAD, a badania z ostatnich lat wskazują na bezpieczeństwo jej podawania kobietom w ciąży. Wegner i wsp. [31] dowiedli, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych obniża stężenie lamotryginy, co może osłabiać jej skuteczność. Newport i wsp. [32] porównywali nawroty choroby w okresie ciąży u 16 kobiet, którym odstawiono dotychczas stosowane leki normotymiczne (lit, lamotryginę lub walproinian), i u 10 kobiet kontynuujących leczenie lamotryginą. Nawroty wystąpiły u 100% kobiet z grupy pierwszej i u 30% z grupy drugiej, co może wskazywać na skuteczność profilaktyczną lamotryginy. Początkowe podejrzenia, że stosowanie lamotryginy w ciąży może przyczyniać się do powstania rozszczepu podniebienia u dziecka, nie zostały potwierdzone na dużym materiale [33], jak również nie stwier-

dzono ogólnie zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu przy podawaniu tego leku [30]. Ostatnia metaanaliza 21 badań dotyczących zażywania lamotryginy w ciąży obejmujących ogółem 1412 pacjentek nie wykazała żadnych niekorzystnych zdarzeń związanych z ciążą i porodem po wdrożeniu monoterapii lamotryginą [34]. Wesseloo i wsp. [35] stwierdzili również, że stosowanie lamotryginy w ciąży w podobnym stopniu jak stosowanie litu zapobiegało wystąpieniu zaburzeń poporodowych. Ostatnio Veroniki i wsp. [26] wykazali zwiększone ryzyko autyzmu po przyjmowaniu lamotryginy w okresie ciąży.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne – klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol, risperidon

Opublikowano kilka prac przeglądowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych. Ennis i Damkier [36] dokonali przeglądu ryzyka występowania wad rozwojowych płodu w związku z zażywaniem w pierwszym trymestrze ciąży olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu i aripiprazolu. Względne ryzyko wynosiło odpowiednio 1,0, 1,0, 1,5 i 1,4, co może sugerować pewne jego zwiększenie przy dwóch ostatnich lekach. Bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w pierwszym trymestrze ciąży potwierdziło badanie, które wykonali Cohen i wsp. [37]. Natomiast praca Cuomo i wsp. [38] omawiająca informacje dotyczące podawania aripiprazolu kobietom w ciąży przemawia za względnym bezpieczeństwem takiej procedury. Z kolei Park i wsp. [39] wskazują na dwukrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy ciężarnych przy przyjmowaniu olanzapiny i 1,5-krotne przy podawaniu kwetiapiny.

Nie ma wielu danych określających, czy stosowanie w ciąży leków przeciwpsychotycznych ma własności zapobiegające nawrotom choroby, zwłaszcza depresji, w ciąży oraz zaburzeniom afektywnym poporodowym. Uguz [40] opisał 6 przypadków zażywania olanzapiny w ciąży w dawkach 5–10 mg/dobę, gdzie nie wystąpiły nawroty w ciąży, i 2 przypadki przyjmowania kwetiapiny, gdzie w jednym z nich wystąpił epizod manii w okresie poporodowym. Wydaje się jednak, że dopóki nie zgromadzi się większej ilości danych w tym zakresie, zalecenie NICE, aby w ciąży podawać raczej leki przeciwpsychotyczne zamiast litu, jest przedwczesne [41].

Klozapina jest wykorzystywana w leczeniu lekoopornej ChAD, w której występują nasilone stany manii z objawami psychotycznymi, i przy dobrej skuteczności profilaktycznej jej stosowanie należy rozważyć również w okresie ciąży. W przeglądzie badań dotyczących podawania klozapiny kobietom w ciąży nie wykazano związanego z tym zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu, istnieje natomiast dwukrotnie większe prawdopodobieństwo cukrzycy ciężarnych. Przyjmowanie klozapiny zwiększa także ryzyko wystąpienia przy urodzeniu hipotonii mięśniowej (*floppy infant syndrome*) i drgawek [42].

Peng i wsp. [43] porównywali rozwój 76 dzieci, których matki otrzymywały w ciąży atypowe leki przeciwpsychotyczne, z 76 dziećmi z grupy kontrolnej. Wykazano istotnie gorsze wyniki dotyczące funkcji poznawczych i emocjonalnych w wieku 2 i 6 miesięcy, natomiast nie stwierdzono już takich różnic w wieku 12 miesięcy. W innym

badaniu odnotowano gorsze wyniki neuropsychologiczne i większe zaburzenia snu po 2 miesiącach od urodzenia u dzieci, których matki przyjmowały klozapinę w okresie ciąży, w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast różnice te zniknęły, gdy dzieci były badane w 12. miesiącu życia [44, 45].

Rekomendacje dotyczące leczenia ChAD u kobiet w wieku rozrodczym

Rekomendacje dla pacjentek z ChAD, które chcą zająć w ciążę

Jeśli mamy do czynienia z pacjentką z ChAD wcześniej planującą ciążę, należy wykonać kompleksowe badanie fizykalne, a także serię badań dodatkowych: pełne badanie morfologii krwi, badanie funkcji nerek (mocznik, kreatynina, elektrolity), ocenę tarczycy, wątroby, poziomu glukozy, witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza, witaminy D (podobnie jak opisano to w cz. I). U pacjentek otyłych (np. po lekach przeciwpsychotycznych) należy również ocenić tolerancję glukozy, a także uzyskać informacje dotyczące ich odżywiania [46].

U kobiet z ChAD pragnących zająć w ciążę należy dążyć do uzyskania co najmniej 6-miesięcznego okresu stabilizacji stanu psychicznego. W tym czasie trzeba też podjąć decyzję, czy i jaki lek normotymiczny będzie stosowany w okresie ciąży. U kobiet przyjmujących walproinian lub karbamazepinę, u których ze względu na ciężkość choroby wskazana jest kontynuacja leczenia normotymicznego, należy rozważyć zamianę na monoterapię litem, lamotryginą lub atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Dotyczy to także pacjentek z ciężką postacią zaburzeń otrzymujących politerapię lekami normotymicznymi. Ponieważ, jak wykazali ostatnio Kessing i wsp. [47], monoterapia litem jest skuteczniejsza w zapobieganiu nawrotom ChAD niż monoterapia jakimkolwiek innym lekiem normotymicznym I lub II generacji, można w pierwszym rzędzie rozważyć ten lek. Pacjentkom, które są ustabilizowane na lamotryginie lub lekach przeciwpsychotycznych, należy wyjaśnić korzyści i możliwe ryzyko wynikające z kontynuowania przyjmowania tych leków w okresie ciąży. Kobietom ustabilizowanym na kuracji litem powinno się zaproponować zmniejszenie dawki węglanu litu do 500 mg/dobę lub mniej w pierwszym trymestrze ciąży. U kobiet z łagodnym przebiegiem choroby i brakiem nawrotów w ostatnich 2 latach można rozważyć stopniowe odstawienie leku normotymicznego w ciągu 1–2 miesięcy.

Szczególne sytuacja dotyczy ciąży nieplanowanej, gdy pacjentka zorientuje się, że jest w ciąży i poprosi o konsultację. Jeżeli dotychczasowa historia choroby wskazuje na konieczność stosowania leków, obowiązują wtedy wszystkie zasady opisane powyżej, tj. zamiana walproinianów i karbamazepiny na inny lek normotymiczny i ustalenie monoterapii lekiem normotymicznym w najniższej możliwej dawce w ciągu pierwszego trymestru. Podobnie u kobiet z łagodnym przebiegiem choroby i brakiem nawrotów w ostatnich 2 latach można rozważyć stopniowe odstawienie leku normotymicznego w ciągu 1–2 miesięcy.

Rekomendacje dla leczenia pacjentek z ChAD w okresie ciąży

U pacjentek otrzymujących leki normotymiczne, ze względu na kluczowe znaczenie pierwszego trymestru ciąży dla możliwości powstania wad rozwojowych płodu, wskazane jest stosowanie w tym okresie leku normotymicznego w najmniejszej możliwej skutecznej dawce. W wypadku węglanu litu zalecane jest obniżenie dawki do 500 mg/dobę lub mniej, co nie powinno w istotny sposób osłabiać jego działania profilaktycznego. Jeżeli to możliwe, około 20. tygodnia ciąży można wykonać badanie usg w celu ujawnienia ewentualnych wad płodu. W drugim i trzecim trymestrze ciąży dawkę litu i innych leków normotymicznych można zwiększyć, w zależności od oceny stanu psychicznego pacjentki. W wypadku litu powinno się dążyć do uzyskania stężenia 0,5–0,8 mmol/l. U pacjentek przyjmujących leki przeciwpyschotyczne należy oceniać wielkość płodu – spotyka się zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie masy ciała płodu. Jakiegokolwiek leki psychotropowe stosowane w ciąży należy przyjmować w dawkach podzielonych, aby zapobiec działaniu na płód zbyt dużego stężenia leku.

Jak wspomniano, najczęstszym rodzajem epizodu afektywnego w ciąży u kobiet z ChAD jest depresja. Wśród leków normotymicznych największe działanie przeciwdepresyjne mają kwetiapina i lamotrygina, stąd u kobiet nieotrzymujących leczenia normotymicznego należy rozważyć włączenie któregoś z tych leków. W wypadku lamotryginy trzeba pamiętać o bardzo stopniowym zwiększaniu dawki. Istnieje również możliwość zastosowania leku przeciwdepresyjnego lub dodania go do wdrożonego leczenia normotymicznego, mimo generalnie gorszej skuteczności leków przeciwdepresyjnych u osób z cechami dwubiegunowości [48]. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych w ciąży zostało omówione w artykule poświęconym depresji [49]. Podobnie jak leki normotymiczne, leki przeciwdepresyjne należy stosować w dawkach podzielonych i najniższych skutecznych. U osób otrzymujących leczenie normotymiczne leki przeciwdepresyjne można odstawić po uzyskaniu poprawy klinicznej. U kobiet z wdrożoną monoterapią za pomocą leków przeciwdepresyjnych jej długość powinna być uzależniona od oceny stanu psychicznego pacjentek i przebiegu ciąży.

W razie braku efektu podawania leków przeciwdepresyjnych można rozważyć, zwłaszcza w II trymestrze ciąży, zastosowanie terapii elektrowstrząsowej jako najbardziej skutecznego sposobu terapii zabiegowej w depresji lekoopornej. Ostatni przegląd dokonany przez Leiknes i wsp. [50] wskazuje jednak na szereg efektów niepożądanych EW aplikowanej w ciąży i dlatego terapię taką należy stosować tylko w bardzo ciężkich i lekoopornych depresjach.

W razie wystąpienia stanu (hipo)maniakalnego lub mieszanego należy zastosować leki przeciwpyschotyczne: olanzapinę lub kwetiapinę – jako monoterapię lub okresowo dodając je do leków normotymicznych. Istnieje doniesienie kazuistyczne dotyczące skutecznego zastosowania w tym celu dużych dawek kwetiapiny [51]. U kobiet nieotrzymujących innych leków normotymicznych wskazane jest następnie kontynuowanie podawania leków przeciwpyschotycznych w celu profilaktyki zaburzeń afektywnych poporodowych.

Rekomendacje dla leczenia pacjentek z ChAD w okresie poporodowym

Przy stosowaniu litu zalecane jest zmniejszenie dawki leku na 1–2 tygodnie przed porodem. Ze względu na większą możliwość powikłań po porodzie wskazana jest też bardzo uważna obserwacja noworodka [19].

U kobiet niestosujących leczenia normotymicznego podczas ciąży, a mających w wywiadzie epizod poporodowy, należy zainicjować lek normotymiczny bezpośrednio po porodzie [12]. W tym względzie nie ma przeciwwskazań do podania jakiegokolwiek leku normotymicznego I i II generacji, również walproinianów oraz karbamazepiny, w zależności od uprzednich doświadczeń z tymi lekami.

W depresji poporodowej u pacjentek z ChAD wdraża się na ogół postępowanie takie jak w depresji w przebiegu ChAD. Sharma i wsp. [52] wykazali skuteczność monoterapii kwetiapiną u pacjentek z ChAD i depresją poporodową. Równie częsta opcja to dodanie leków przeciwdepresyjnych do postępowania normotymicznego. W tym względzie najwięcej doświadczeń co do ich skuteczności i bezpieczeństwa zgromadzono w odniesieniu do leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). W wypadku pierwszego epizodu depresji poporodowej istnieje duże prawdopodobieństwo, że jest to epizod w przebiegu ChAD. W retrospektywnej pracy Mandelli i wsp. [53] wykazali, że połowa kobiet, u których wystąpiła depresja poporodowa, miała rozpoznanie ChAD typu II, ¼ – ChAD typu I i ¼ – depresji okresowej. Ponieważ cechy dwubiegunowości, oceniane np. za pomocą kwestionariusza MDQ, prognozują gorsze wyniki przy stosowaniu samych leków przeciwdepresyjnych [48], zaleca się podawanie leków przeciwdepresyjnych razem z lekami normotymicznymi.

U 0,1% kobiet w okresie poporodowym może wystąpić ciężka postać depresji w przebiegu ChAD, z objawami psychotycznymi, określana jako psychoza poporodowa. Stan taki wymaga z reguły hospitalizacji psychiatrycznej i leczenia za pomocą leków przeciwpsychotycznych.

Rekomendacje związane z karmieniem piersią w okresie poporodowym u kobiet stosujących leki normotymiczne I i II generacji podali Uguz i Sharma [54] oraz Uguz [55]. Największe ilości leku przechodzące do mleka matki wykazano w odniesieniu do litu i lamotryginy, natomiast najmniejsze w odniesieniu do walproinianów. Ogólnie jednak objawy uboczne związane ze stosowaniem litu i leków przeciwpadaczkowych u matek karmiących piersią są niewielkie. Autorzy uważają, że zarówno lit, jak i lamotryginę można przyjmować w okresie karmienia piersią, jeżeli są to leki najlepiej działające u danej pacjentki. Leki te należy podawać wtedy w najniższej skutecznej dawce dobowej, w dawkach podzielonych, i zażywać je po karmieniu dziecka [54].

Dane dotyczące atypowych leków przeciwpsychotycznych o właściwościach normotymicznych wskazują na niski wskaźnik przenikania do mleka matki w wypadku olanzapiny i w związku z tym na bezpieczeństwo stosowania tego leku w okresie karmienia piersią. Podobnie niski wskaźnik ma kwetiapina, natomiast nieco wyższy mają aripiprazol i risperidon. Niemniej leki te nie są wykrywalne we krwi dziecka. W wypadku kłozapiny odnotowano najwięcej objawów ubocznych. Ogólnie jednak dotychczasowe informacje na temat atypowych leków przeciwpsychotycznych o włas-

nościach normotymicznych są zachęcające i wskazują na możliwość ich przyjmowania w okresie karmienia piersią [55].

Jak wspomniano, w depresji poporodowej u pacjentek z ChAD stosowane są, obok leków normotymicznych, również leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI. W kontekście tych leków wskazuje się na bezpieczeństwo zażywania sertraliny i paroksetyny [56].

Uwagi końcowe

Postawowym zadaniem lekarza psychiatrii dotyczącym ciąży, porodu i okresu poporodowego u kobiet z ChAD jest przedyskutowanie z pacjentką potencjalnych korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem farmakoterapii w okresie ciąży [57]. Doświadczenia pierwszego autora tych rekomendacji wskazują na istotne korzyści dla matki i dziecka, jakie można uzyskać przy prawidłowo prowadzonej farmakoterapii. Optymalne wyniki w tym zakresie uzyskuje się przy właściwej współpracy z kobietą i jej partnerem, jak również z lekarzem położnikiem monitorującym przebieg ciąży.

Piśmiennictwo

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M i wsp. *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64(5): 543–552.
2. Merrill L, Mittal L, Nicoloso J, Caiozzo C, Maciejewski PK, Miller LJ. *Screening for bipolar disorder during pregnancy*. Arch. Womens Ment. Health 2015; 18(4): 579–583.
3. Rusner M, Berg M, Begley C. *Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: A systematic review of outcomes*. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16(1): 331.
4. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. *Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: Population based cohort study*. BMJ 2012; 345: e7085.
5. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. *Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(2): 179–184.
6. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A i wsp. *Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation*. Am. J. Psychiatry 2007; 164(12): 1817–1824.
7. Salim M, Sharma V, Anderson KK. *Recurrence of bipolar disorder during pregnancy: A systematic review*. Arch. Womens Ment. Health 2018; 21(4): 475–479.
8. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA. *Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk*. Am. J. Psychiatry 2012; 169(6): 609–615.
9. Larsen ER, Saric K. *Pregnancy and bipolar disorder: The risk of recurrence when discontinuing treatment with mood stabilisers: A systematic review*. Acta Neuropsychiatr. 2017; 29(5): 259–266.
10. Rybakowski JK, Suwalska A, Łojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results of the Polish DEP-BI study*. Psychopathology 2007; 40(3): 153–158.

11. Jaeschke RR, Dudek D, Topór-Mądry R, Drozdowicz K, Datka W, Siwek M i wsp. *Postpartum depression: Bipolar or unipolar? Analysis of 434 Polish postpartum women*. *Braz. J. Psychiatry* 2017; 39(2): 154–159.
12. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. *Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis*. *Am. J. Psychiatry* 2016; 173(2): 117–127.
13. Di Florio A, Gordon-Smith K, Forty L, Kosorok MR, Fraser C, Perry A i wsp. *Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum*. *Br. J. Psychiatry* 2018; 213(3): 542–547.
14. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(5): 709–711.
15. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’*. *Bipolar Disord.* 2018; 20(4): 391–392.
16. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. *Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies*. *Br. Med. J.* 1973; 2(5859): 135–136.
17. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H i wsp. *Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations*. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(23): 2245–2254.
18. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D’Onofrio BM i wsp. *Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: An international collaborative meta-analysis of six cohort studies*. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(8): 644–652.
19. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. *Lithium during pregnancy and after delivery: A review*. *Int. J. Bipolar Disord.* 2018; 6(1): 26.
20. Schou M. *What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976; 54(3): 193–197.
21. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D i wsp. *Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester*. *Lancet.* 1992; 339(8792): 530–533.
22. Lugt van der NM, Maat van de JS, Kamp van IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. *Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies*. *Early Hum. Dev.* 2012; 88(6): 375–378.
23. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K i wsp. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders*. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2015; 49(12): 1087–1206.
24. Okanović M, Zivanović O. *Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome*. *Med. Pregl.* 2016; 69(3–4): 121–126.
25. Andrade C. *Major congenital malformations associated with exposure to antiepileptic drugs during pregnancy*. *J. Clin. Psychiatry* 2018; 79(4): 18f12449.
26. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, i wsp. *Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis*. *BMJ Open.* 2017; 7(7): e017248.
27. Casassus B. *France bans sodium valproate use in case of pregnancy*. *Lancet* 2017; 390(10091): 217.
28. Lambert PA, Corraz G, Borselli S, Bouchardy M, Cabrol G. *Action thymorégulatrice à long terme de Dépamide dans la psychose maniaco-dépressive*. *Ann. Méd. Psychol.* 1971; 2: 442–447.
29. Lazorwitz A, Davis A, Swartz M, Guaihi M. *The effect of carbamazepine on etonogestrel concentrations in contraceptive implant users*. *Contraception* 2017; 95(6): 571–577.

30. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R i wsp. *Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes*. BMC Med. 2017; 15(1): 95.
31. Wegner I, Wilhelm AJ, Lambrechts DA, Sander JW, Lindhout D. *Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels depends on comedication*. Acta Neurol. Scand. 2014; 129(6): 393–398.
32. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B i wsp. *Lamotrigine in bipolar disorder: Efficacy during pregnancy*. Bipolar Disord. 2008; 10(3): 432–436.
33. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor MC i wsp. *Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies*. Neurology 2016; 86(18): 1716–1725.
34. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. *Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: A systematic review and meta-analysis*. CNS Drugs 2017; 31(6): 439–450.
35. Wesseloo R, Liu X, Clark CT, Kushner SA, Munk-Olsen T, Bergink V. *Risk of postpartum episodes in women with bipolar disorder after lamotrigine or lithium use during pregnancy: A population-based cohort study*. J. Affect. Disord. 2017; 218: 394–397.
36. Ennis ZN, Damkier P. *Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review*. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2015; 116(4): 315–320.
37. Cohen LS, Góez-Mogollón L, Sosinsky AZ, Savella GM, Viguera AC, Chitayat D i wsp. *Risk of major malformations in infants following first-trimester exposure to quetiapine*. Am. J. Psychiatry 2018; 175(12): 1225–1231.
38. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. *Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice*. J. Affect. Disord. 2018; 228: 229–237.
39. Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ i wsp. *Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes*. Am. J. Psychiatry 2018; 175(6): 564–574.
40. Uguz F. *Prophylactic use of olanzapine and quetiapine from pregnancy to the postpartum period in women with bipolar disorder: A case series*. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2017; 30(21): 2569–2571.
41. NICE 2018. *Pharmacological treatments for antenatal and postnatal mental health problems*. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-and-postnatal-mental-health>.
42. Mehta TM, Van Lieshout RJ. *A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation*. Arch. Womens Ment. Health 2017; 20(1): 1–9.
43. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R i wsp. *Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study*. Psychopharmacol. 2013; 228(4): 577–584.
44. Shao P, Ou J, Peng M, Zhao J, Chen J, Wu R. *Effects of clozapine and other atypical antipsychotics on infants development who were exposed to as fetus: A post-hoc analysis*. PLoS One 2015; 10(4): e0123373.
45. Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, Hillegers MHJ, Hoogendijk WJG, Kushner SA i wsp. *Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: A systematic review and meta-analysis*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2018; 27(9): 1209–1230.
46. Szulc A. *Choroba afektywna dwubiegunowa a ciąża*. Psychiatria po Dyplomie 2015; 03: 15–20.

47. Kessing LV, Bauer M, Nolen WA, Severus E, Goodwin GM, Geddes J. *Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: A systematic review of evidence from observational studies*. Bipolar Disord. 2018; Feb 14. doi: 10.1111/bdi.12623. [Epub ahead of print].
48. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, Pawłowski T, Lojko D, Roczeń R i wsp. *Risk factors of treatment resistance in major depression: Association with bipolarity*. J. Affect. Disord. 2010; 126(1–2): 268–271.
49. Samochowiec J, Rybakowski J, Gałęcki P, Szulc A, Rymaszewska J, Cubała WJ i wsp. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część I: Leczenie depresji*. Psychiatr. Pol. 2019; 2: 245–262.
50. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. *Electro-convulsive therapy during pregnancy: A systematic review of case studies*. Arch. Womens Ment. Health 2015; 18(1): 1–39.
51. Cabuk D, Sayin A, Derinoz O, Biri A. *Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy*. Arch. Womens Ment. Health 2007; 10(5): 235–236.
52. Sharma V, Khan M, Sommerdyk C. *Quetiapine in the acute treatment of bipolar postpartum depression: A chart review*. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(6): 733–735.
53. Mandelli L, Souery D, Bartova L, Kasper S, Montgomery S, Zohar J i wsp. *Bipolar II disorder as a risk factor for postpartum depression*. J. Affect. Disord. 2016; 204: 54–58.
54. Uguz F, Sharma V. *Mood stabilizers during breastfeeding: A systematic review of the recent literature*. Bipolar Disord. 2016; 18(4): 325–333.
55. Uguz F. *Second-generation antipsychotics during the lactation period: A comparative systematic review on infant safety*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(3): 244–252.
56. Thomson M, Sharma V. *Therapeutics of postpartum depression*. Expert Rev. Neurother. 2017; 17(5): 495–507.
57. Thomson M, Sharma V. *Weighing the risks: The management of bipolar disorder during pregnancy*. Curr. Psychiatry Rep. 2018; 20(3): 20.

Adres: Janusz Rybakowski
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 Klinika Psychiatrii Dorosłych
 60-527 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
 e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 21.01.2019
 Zrecenzowano: 31.01.2019
 Przyjęto do druku: 31.01.2019

Tabela 1. Ogólne zasady postępowania u kobiet z chorobą afektywną dwubiegunową w wieku rozrodczym

Planowanie ciąży
Uzyskanie przez kilka miesięcy stabilizacji stanu psychicznego
Ustalenie na jednym leku normotymicznym; odstawienie walproinianów i karbamazepiny
Stopniowe odstawienie leków w wypadku wyrównanego stanu psychicznego i niewystępowania nawrotów w ostatnich 2 latach
Okres ciąży
Zmniejszenie dawki leku normotymicznego w pierwszym trymestrze
Węglan litu w I trymestrze ≤ 500 mg/dobę, w II i III trymestrze stosować w dawkach zapewniających stężenie ok. 0,6 mmol/l
Leczenie depresji
Kwetiapina lub lamotrygina w wypadku niestosowania leczenia normotymicznego – kontynuowanie w celu profilaktyki zaburzeń poporodowych
Lek przeciwdepresyjny dodany do leczenia normotymicznego
W ciężkich przypadkach – hospitalizacja, rozważenie leczenia elektrowstrząsowego
Leczenie manii/hipomanii/stanu mieszanego
Olanzapina lub kwetiapina – kontynuowanie w celu profilaktyki zaburzeń poporodowych
Leki psychotropowe w ciąży stosować w dawkach podzielonych
Zmniejszenie dawki lub odstawienie w ostatnich 2 tygodniach przed porodem
Współpraca pacjentki, partnera, psychiatry, ginekologa
Okres poporodowy
Szczegółowa obserwacja noworodka w pierwszych dniach życia, zwłaszcza w wypadku stosowania litu, kłozapiny
Jak najszybsze włączenie leku normotymicznego w celu zapobiegania zaburzeniom poporodowym
Leczenie depresji poporodowej
Monoterapia kwetiapiną
Lek przeciwdepresyjny dodany do leczenia normotymicznego
Psychoza poporodowa – hospitalizacja, leki przeciwpsychotyczne
Karmienie piersią
Niski wskaźnik przenikania do mleka matki: walproiniany, olanzapina, kwetiapina, sertralina, paroksetyna
Wysoki wskaźnik przenikania do mleka matki: lit, lamotrygina – stosować tylko w wypadku bardzo dobrego działania klinicznego, w dawkach podzielonych, po karmieniu dziecka